

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ГИАЛУРОНИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**ЮПАТОВ Г.И.*, ПРИЩЕПЕНКО В.А.***, КОРНИЛОВ А.В.*****

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

**УЗ «Витебский областной клинический роддом», г.Витебск, Республика Беларусь

***УЗ «Витебская городская центральная клиническая больница», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 48-54.

HYALURONIDASE ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS**YUPATOV G.I.*, PRYSHCHPENKA V.A.**, KORNILOV A.V.*****

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital», Vitebsk, Republic of Belarus

***Public Health Establishment «Vitebsk Town Central Clinical Hospital», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):48-54.

Резюме.

Цель работы – оценить уровень гиалуронидазной активности сывороток крови у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы. Гиалуронидазная активность сыворотки крови определялась методом риванолового сгустка. Определение гиалуронидазной активности основано на образовании сгустка риванола с гиалуроновой кислотой обратно пропорционально деполимеризации последней. Оценивались титр сыворотки, в котором определялась активность, а также величина риванолового сгустка.

Было обследовано 32 пациента, страдающих циррозом печени. Класс тяжести заболевания по Чайлд-Пью А (n=5), В (n=12), С (n=15). Из них 18 (56%) мужчин, 14 (44%) женщин. Средний возраст исследуемой группы $54 \pm 10,82$ года. Контрольную группу составили 24 донора станции переливания крови. Из них 12 (54%) мужчин, 10 (46%) женщин, средний возраст $40,5 \pm 10,1$.

Результаты. В результате исследования гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов, страдающих циррозом печени, установлено: титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность у пациентов с циррозом печени, составил 1/8000–1/16000, что в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров (1/4000). Установлено, что у пациентов, страдающих циррозом печени, в процессе лечения на 7 сутки происходит снижение активности гиалуронидазы ($p < 0,05$). В то же время, уровень гиалуронидазной активности, несмотря на проводимую терапию, остается достоверно выше, чем у доноров ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гиалуронидазная активность, цирроз печени.

Abstract.

Objectives. To determine the level of blood serum hyaluronidase activity in patients with hepatic cirrhosis.

Material and methods. Blood serum hyaluronidase activity was defined by the rivanol clot method. Hyaluronidase activity determination is based on the formation of the clot of rivanol with hyaluronic acid which is in an inverse proportion to the depolymerization of the latter under the effect of hyaluronidase activity of various origin. The serum titer, in which the activity was determined, as well as the size of rivanol clot were estimated.

32 patients suffering from cirrhosis of the liver were examined. Severity class of the disease was by Child-Pugh A (n=5), B (n=12), C (n=15). 18 out of these cases (56%) were men and 14 (44%) women. The average age of the studied group made up $54 \pm 10,82$ years. The control group included 24 donors from the blood transfusion station,

12 out of them (54%) were men and 10 (46%) women. The average age of the control group made up $40,5 \pm 10,1$ years.

Results. As a result of the study of blood serum hyaluronidase activity of the patients having hepatic cirrhosis it was established that the serum titer in which hyaluronidase activity was determined in the patients with cirrhosis of the liver made up 1/8000–1/16000 which was 2-4 times higher than the maximum titer of serum in the group of donors (1/4000). It was determined that in patients suffering from hepatic cirrhosis on the 7th day of treatment a decrease of hyaluronidase activity ($p < 0,05$) was observed. At the same time, the level of hyaluronidase activity despite the provided treatment was reliably higher than that in the donors ($p < 0,05$).

Key words: hyaluronidase activity, hepatic cirrhosis.

Печень выполняет ряд жизненно важных функций в организме человека [1], к которым относятся синтетическая, детоксикационная, депонирующая, участвует в обмене глюкозы, гормонов, витаминов и других соединений, участвует в гемопоэзе и другие.

Заболевания органов пищеварения являются одной из самых многочисленных групп наряду с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения в Республике Беларусь за 2012-2013 гг. составил около 9 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в Беларуси от болезней органов пищеварения умирает около 4 тыс. человек, из них около 2 тыс. человек умирает от фиброза и цирроза печени, в том числе алкогольной этиологии [2].

Хронические заболевания печени, среди которых вирусные гепатиты В и С, входят в число десяти основных причин смертности в мире. В мире 170 млн. человек страдает гепатитом С и вдвое больше, около 350 млн., хроническим гепатитом В. Инфицировано вирусом гепатита В, по оценкам ВОЗ, около 2 миллиардов людей во всем мире [3].

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14 - 30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В США алкогольная болезнь печени, включающая стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени, занимает 12 место среди всех причин смерти [3].

По данным УЗ «Витебская городская клиническая поликлиника №3», уровень посещаемости поликлиники по поводу различных заболеваний печени [4] женщинами - 1599 ‰ - выше, чем уровень посещаемости поликлиники

ки мужчинами - 1452‰. Распространенность данной группы заболеваний на 100 тыс. населения среди женщин выше, чем среди мужчин (527 и 496‰ соответственно). В то же время собственно заболеваемость среди пациентов женского пола составляет 16 ‰, что ниже, чем пациентов-мужчин (26 ‰).

В структуре заболеваемости [4] как среди мужчин, так и среди женщин преобладают такие заболевания как фиброз и цирроз печени (44-49%), вирусные гепатиты (19-26%), другие болезни печени (11,9%) и первичный билиарный цирроз (6-9,9%). Заболевания печени, за исключением вирусных гепатитов, чаще встречаются у лиц в возрасте от 40 до 60 лет. Вирусные гепатиты наблюдаются у пациентов от 30 до 40 лет.

Спектр хронических воспалительных заболеваний печени широк — от острого до хронического гепатита и, в конечном счёте, до цирроза печени. Независимо от их этиологии наблюдаются сходные в своей основе гистологические изменения.

В патогенезе цирроза печени ведущая роль отводится хроническому воспалению. Это сопровождается некрозом клеток печени и одновременно активацией процессов их регенерации. Портальные тракты расширены за счёт воспалительной инфильтрации, в основном лимфоцитами и плазматическими клетками. С увеличением тяжести появляется фиброз, воспаление распространяется на печёночную дольку, вызывая повреждение пограничной пластинки и ступенчатые некрозы. Некрозы вызывают определённые изменения в печени; наиболее важные из них — коллапс печёночных долек, диффузное образование фиброзных септ и появление узлов регенерации. Вокруг погибших гепатоцитов и пролиферирующих дуктулов появляются фибробласты, что приводит к фиброзу и нарушению архитектоники печёночных долек с формированием ложных долек [5-8].

В метаболизме соединительной ткани участвуют специфические белки и продукты обмена, содержание которых при их попадании в плазму можно определить. К сожалению, получаемые при этом данные отражают активность фиброгенеза в организме в целом, а не в печени.

В норме базальная мембрана соединительнотканного матрикса печени содержит коллаген типа IV, ламинин, гепарансульфат, протеогликан и фибронектин. Повреждение печени влечёт за собой увеличение внеклеточного матрикса, который содержит коллаген типов I и III, образующий фибриллы, а также протеогликаны, фибронектин, гиалуроновую кислоту и другие гликоконъюгаты матрикса [1, 5, 6, 9].

Уровень коллагена типа IV является надежным маркером хронического поражения печени. Его уровень увеличивается соответственно степени фиброза при вирусных гепатитах, алкогольном поражении печени и гепатоцеллюлярной карциноме [9].

Деполимеризация гиалуроновой кислоты под действием фермента гиалуронидазы сопровождается уменьшением вязкости основного вещества соединительной ткани, с чем связывают повышение проницаемости сосудов при развитии воспалительного процесса [10].

В норме гиалуроновая кислота быстро удаляется из кровотока клетками печени. При циррозе печени имеется нарушение данного процесса, что приводит к увеличению уровня гиалуроновой кислоты. Сывороточный уровень этого соединения используется для оценки степени фиброза печени, дифференциальной диагностики цирроза печени с другими формами ее поражения. У пациентов с алкогольными гепатитами и первичным билиарным циррозом наблюдается увеличение уровня гиалуроновой кислоты. Кроме того, данное вещество является ранним маркером токсического поражения печени [9].

В соответствии с классификацией, данной Карлом Мейером [11], одним из видов гиалуронидаз является лизосомальная гиалуронидаза, содержащаяся в лизосомах клеток различных тканей (печень, синовиальная ткань и др.), а также в некоторых физиологических жидкостях (сыворотка крови, синовиальная жидкость и др.). Разрушение клеток

печени сопровождается высвобождением содержимого клеток в том числе лизосом и ферментов содержащихся в них, компонентов клеточного ядра и др.

В качестве одного из факторов развития цирроза печени различные авторы отмечают дефицит ингибиторов протеаз, таких как альфа-1-антитрипсин. Дефицит альфа-1-антитрипсина приводит к повышенному накоплению энзимов (трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, гиалуронидазы, и др.) и последующему повреждению тканей, преимущественно печени и легких [5, 6, 7, 12].

Несмотря на множество методов лабораторной диагностики, основным методом подтверждения диагноза «фиброз» и «цирроз печени» остается биопсия с гистологическим исследованием. Однако проведение биопсии печени имеет определенные противопоказания и может изредка осложняться кровотечениями. Это привело к тому, что ведутся поиски неинвазивных методов диагностики хронического гепатита и цирроза печени, определения стадии заболевания, а также степень его активности. До настоящего времени отсутствуют ранние достоверные неинвазивные критерии диагностики перехода хронического гепатита в цирроз печени. УЗИ диагностика эффективна лишь при развитии декомпенсации заболевания [13]. Применяемые в клинике биохимические показатели не могут в полной мере отразить происходящие процессы. В связи с этим ведутся разработки новых критериев диагностики, прогноза развития, эффективности лечения заболеваний печени. Уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови может указывать на активность фиброзного процесса.

Цель работы – оценить уровень гиалуронидазной активности сывороток крови у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы

При оценке гиалуронидазной активности нами исследованы сыворотки крови 32 пациентов с циррозом печени, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии УЗ «ВОКБ» и УЗ «2-я ВОКБ» г. Витебска. Класс тяжести заболевания по Чайлд-Пью А (n=5), В (n=12), С (n=15), из них 18 (56%) мужчин и 14 (44%) женщин. Средний возраст исследуе-

мой группы $54 \pm 10,82$ года. В группу обследованных не вошли пациенты с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии. Контрольную группу составили 24 донора УЗ «ВОСПК». Из них 12 (54%) мужчин, 10 (46%) женщин, средний возраст $40,5 \pm 10,1$. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами нет.

Для оценки динамики активности гиалуронидазы сыворотки крови активность определялась в первый день после поступления на стационарное лечение и на 7 сутки. Динамика оценивалась у 9 пациентов, страдающих циррозом печени.

Лечение обследованных проводилось согласно протоколу диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения Министерства здравоохранения Республики Беларусь и включало борьбу с отечно-асцитическим синдромом, профилактику кровотечения из варикозных вен пищевода, профилактику и лечение портосистемной энцефалопатии, дезинтоксикационную терапию, назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты [14]. Существенных различий в назначениях, дозировках и кратности приема препаратов не было.

Кровь у всех пациентов забиралась натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены на следующий день после поступления на стационарное лечение. Дополнительно у 9 пациентов проводился забор крови через 7 дней после поступления. Кровь у доноров забиралась натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены в УЗ «ВОСПК». Для получения сыворотки кровь центрифугировалась со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут; сыворотка отбиралась, замораживалась и хранилась при -25°C .

Определение гиалуронидазной активности основано на образовании сгустка риванола с гиалуроновой кислотой обратно пропорционально деполимеризации последней под действием гиалуронидазной активности различного происхождения [15].

В качестве субстрата для реакции использовалась гиалуроновая кислота, полученная по методу, предложенному РНИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Стандартизация полученного препарата гиалуроновой кислоты осуществлялась по оптической плотности [15].

Готовилось последовательное разведе-

ние сывороток крови. К каждому разведению сывороток последовательно добавляли 0,1 мл 0,004 М рН 3,8 ацетатного буфера, содержащего 0,15 М раствор хлорида натрия и 0,2 мл препарата гиалуроновой кислоты. В качестве контроля использовался 0,9% раствор NaCl. Постановка реакции осуществляется в пробирках в дублях. После часовой инкубации при температуре 37°C в каждую из пробирок добавлялось 20 мкл 0,75% риванола [15].

Результат оценивался по образованию сгустка в баллах, где 0 – это плотный сгусток (отсутствие активности), 1 – рыхлый сгусток, 2 – рыхлый сгусток, хлопья, нити, 3 – хлопья, нити, 4 – хлопья, 5 – полный распад сгустка (максимальная активность). Учитывая, что в контрольных пробах величина риванолового сгустка равнялась 1 баллу, то за минимальную активность сыворотки крови принимался сгусток равный двум баллам и выше [15].

Оценивались титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность, а также величина сгустка в отдельных разведениях.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ Statistica 7. Для оценки закона распределения оценивались коэффициенты асимметрии, эксцесса и их стандартные ошибки. В связи с непараметрическим распределением результатов для оценки достоверности различий использовался критерий Манна-Уитни [16].

Результаты и обсуждения

Как видно из таблицы 1, у всех пациентов с циррозом печени максимальный титр сыворотки, в котором определяется гиалуронидазная активность ($1/8000 - 1/16000$), в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров ($1/4000$).

Уровни гиалуронидазной активности в титрах $1/4000 - 1/16000$ достоверно различаются в группах здоровых доноров и пациентов с циррозом печени.

Среди пациентов с циррозом печени частота встречаемости гиалуронидазной активности в разведениях сыворотки $1/8000$ и выше составляет $96,9\% \pm 0,031$, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем среди доноров $33,3\% \pm 0,098$.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка динамики гиалуронидазной

Таблица 1 – Гиалуронидазная активность сыворотки крови

Группы	Титр	1/1000	1/2000	1/4000	1/8000	1/16000
	Показатель, баллы					
Доноры, n=24	Мода	5	3	2	1	1
	25 процентиль	4	3	2	1	1
	75 процентиль	5	3,5	3	2	1
Пациенты, n=32	Мода	5	3	3	2	2
	25 процентиль	4	3	2	2	1
	75 процентиль	5	4	3	2,5	2
	Достоверность различий, p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01

Таблица 2 – Динамика изменения гиалуронидазной активности в баллах на фоне лечения согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Группы	Титр	1/1000	1/2000	1/4000	1/8000	1/16000
	Показатель, баллы					
До лечения, n=9	Мода	5	3	4	4	3
	25 процентиль	4	3	3	2,5	2,5
	75 процентиль	5	4	4	3	3
На 7 суток лечения, n=9	Мода	5	4	2,5	2,5	2
	25 процентиль	3	2,5	2,5	2	2
	75 процентиль	4	4	3	2,5	2,2
	Достоверность различий, p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p<0,05 – достоверность различий двух групп.

активности на фоне лечения обследованных пациентов. Для оценки динамики активность гиалуронидазы сыворотки крови определялась в первый день после поступления на стационарное лечение и на 7 суток лечения. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов на 7 суток после начала лечения оставался выше уровня активности группы доноров. Титр сыворотки, в котором определялась исследуемая активность как исходный, так и на 7 суток лечения, равнялся 1/16000. Однако величина риванолового сгустка на 7 суток после начала лечения достоверно ниже исходного как в целом в группе (p<0,05), так и по отдельным разведениям сыворотки.

но: титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность у пациентов с циррозом печени, составил 1/8000 – 1/16000, что в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров (1/4000). Среди пациентов с циррозом печени частота встречаемости гиалуронидазной активности в разведениях сыворотки 1/8000 и выше составляет 96,9%±0,031, что достоверно выше (p<0,001), чем среди доноров 33,3%±0,098.

2. Нами установлено, что у пациентов, страдающих циррозом печени, в процессе лечения на 7 суток происходит снижение активности гиалуронидазы (p<0,05). В то же время, уровень гиалуронидазной активности, несмотря на проводимую терапию, достоверно выше, чем у доноров (p<0,05).

Заключение

1. В результате исследования гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов, страдающих циррозом печени, установле-

Литература

1. Нормальная физиология : курс лекций / В. И. Кузнецов [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. В. И. Кузнецова. – Ви-

- тебск, 2010. – 612 с.
- Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2013 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2014. – 280 с.
 - Gao, B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets / B. Gao, R. Bataller // *Gastroenterology*. – 2011 Nov. – Vol. 141, N 5. – P. 1572–1585.
 - Прищепенко, В. А. Распространенность, заболеваемость, структура заболеваемости у пациентов с различными заболеваниями печени / В. А. Прищепенко, О. А. Прищепенко // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII междунар. науч.-практ. конф., 14–15 нояб. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 139–141.
 - Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
 - Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : руководство / В. Г. Радченко, Ф. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб. : Диалект ; М. : БИНОМ, 2005. – 864 с.
 - Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / глав. ред. В. Т. Ивашкин. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 207 с.
 - Внутренние болезни : учеб. для вузов : в 2 т. / под ред. А. И. Мартынова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – Т. 2. – 648 с.
 - Pinzani, M. Liver cirrhosis / M. Pinzani, M. Rosselli, M. Zuckermann // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2011 Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 281–290.
 - Камышников, В. С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней : учеб. пособие для слушателей системы дополн. образования взрослых по мед. специальностям / В. С. Камышников. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – 583 с.
 - Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // *Boye, P. D. Enzymes*. – New York : Academic Press, 1971. – P. 307–320.
 - Inhibition of hyaluronidase by dextran sulfate and its possible application in anticancer treatment / K. Zimmermann [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1983. – Vol. 105, N 2. – P. 189–190.
 - Иваников, И. О. Общая гепатология : учеб. пособие / И. О. Иваников, В. Е. Сюткин, В. М. Говорун. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МАКС-Пресс, 2002. – 111 с.
 - Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения : прил. 6 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.05.2005 г. № 274 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirmit/protololy_lechenia/protokoly_2005. – Дата доступа: 11.03.2016.
 - Определение ферментативной (гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной) активности деполимеризующего действия при аутоиммунной и инфекционной патологии : инструкция по применению / И. И. Генералов [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск, 2007. – 11 с.
 - Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

Поступила 13.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

- Kuznetsov VI, Bozhko AP, Solodkov AP, Gorodetskaya IV, Kuznetsov VI, red; M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Viteb gos med un-t. Normal'naia fiziologiya [Normal physiology]: kurs lektii. Vitebsk, RB; 2010. 612 p.
- M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Resp nauch-prakt tsentr med tekhnologii, informatizatsii, upravleniia i ekonomiki zdravookhraneniia. Zdravookhranenie v Respublike Belarus' [Health care in Republic of Belarus]: ofits stat sb za 2013 g. Minsk, RB: RNMB; 2014. 280 p.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1572-85.
- Prishchepenko VA, Prishchepenko OA. Rasprostranennost', zaboлеваemost', struktura zaboлеваemosti u patsientov s razlichnymi zabolevaniiami pecheni [Prevalence, incidence, structure of incidence at patients with various diseases of a liver]. V: Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka: materialy XIII mezhdunar nauch-prakt konf, 14-15 noiab 2013 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2013. P. 139-41.
- Sherlok Sh, Duli Dzh. Zabolevaniia pecheni i zhelchnykh putei [Diseases of a liver and bilious ways]: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 1999. 864 p.
- Radchenko VG, Shabrov FV, Zinovyeva EN. Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniia pecheni i biliarnoi sistemy [Fundamentals of clinical hepatology. Diseases of a liver and biliarny system]: rukovodstvo. Saint Petersburg, RF: Dialekt; Moscow, RF: BINOM; 2005. 864 p.
- Ivashkin VT, gl red. Klinicheskie rekomendatsii. Gastroenterologiya [Clinical recommendations. Gastroenterology]. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 207 p.
- Martynov AI, Mukhin NA, Moiseev VS, Galyavich AS. Vnutrennie bolezni [Internal diseases]: ucheb dlia vuzov: v 2 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2004. T 2. 648 p.
- Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011 Apr;25(2):281-90.
- Kamyshnikov VS. Laboratornaia diagnostika vnutrennikh i khirurgicheskikh boleznei [Laboratory diagnosis of internal and surgical diseases]: ucheb posobie dlia slushatelei sistemy dopoln obrazovaniia vzroslykh po med spetsial'nostiam. Minsk, RB: Adukatsiya i vykhavanne; 2012. 583 p.

11. Meyer K. Hyaluronidases. In: Boye PD. Enzymes. New York: Academic Press; 1971. P. 307-20.
12. Zimmermann K, Preinl G, Ludwig H, Greulich KO. Inhibition of hyaluronidase by dextran sulfate and its possible application in anticancer treatment. J Cancer Res Clin Oncol. 1983;105(2):189-90.
13. Ivanikov IO, Syutkin VE, Govorun VM. Obshchaia gepatologiya [General hepatology]: ucheb posobie. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: MAKS-Press; 2002. 111 p.
14. Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniya bol'nykh s zabolevaniyami organov pishchevarenia [Clinical protocols of diagnostics and treatment of patients with diseases of the digestive system]: pril 6 k prikazu M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 19.05.2005 g № 274 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirmary/protokoly_lechenia/protokoly_2005. Data dostupa: 11.03.2016.
15. Generalov II, Litvyakov AM, Kunder EV, Moiseeva AM; M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t. Opredelenie fermentativnoi (gialuronidaznoi i dezoksiribonukleaznoi) aktivnosti depolimerizuiushchego deistviya pri autoimmunnoi i infektsionnoi patologii [Definition enzymatic (gialuronidazny and dezoksiribonukleazny) activities of the depolymerizing action at autoimmune and infectious pathology]: instruktsiya po primeneniyu. Vitebsk, RB; 2007. 11 p.
16. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medicobiological statistics]: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 1999. 459 p.

Received 13.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Юпатов Г.И. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прищепенко В.А. – врач-интерн УЗ «Витебский областной клинический роддом»;

Корнилов А.В. – врач-интерн УЗ «Витебская городская центральная клиническая больница».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Победы, д. 29, кв. 22. E-mail: Sliva92@bk.ru – Прищепенко Вячеслав Александрович.